

Doenças linfoproliferativas em Otorrinolaringologia: Serie de casos dos últimos 5 anos

Lymphoproliferative diseases in Otorhinolaryngology: Case series of the last 5 years

Joana Vaz de Castro • Céu Trindade • Carla André • Luís Antunes

RESUMO

Objectivos: Descrever e sistematizar as características clínicas dos casos de linfomas diagnosticados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Garcia de Orta (HGO) nos últimos cinco anos.

Desenho de estudo: Estudo de serie de casos

Material e métodos: Revisão dos casos de linfomas diagnosticados no Serviço de Otorrinolaringologia do HGO de 2008 a 2012. Foi criada uma grelha de análise dos processos clínicos encontrados, com as variáveis definidas por consenso entre os autores.

Resultados: Da revisão dos processos clínicos resultaram 21 casos de linfomas e 3 de plasmocitoma. A média de idades foi de 66 anos com uma proporção dos sexos de 1.4:1 para mulheres. Encontrámos um predomínio de doença linfoproliferativa da linhagem célula B (83% dos casos), dos quais o linfoma B difuso de células grandes, foi o mais frequente. As três localizações primárias da doença linfoproliferativa foram: cervical, orofaringe e fossas nasais, em 29%, 25% e 17% dos casos, respectivamente.

Conclusões: Comparando os nossos dados com a literatura existente, obtivemos resultados semelhantes aos descritos em relação à idade de apresentação, histologia e localização.

Palavras-chave: Linfoma, linfoma não-Hodgkin, plasmocitoma, cancro, cabeça e pescoço.

ABSTRACT

Objectives: Describe and systematize the clinical characteristics of lymphomas diagnosed in the otorhinolaryngology department of the Hospital Garcia de Orta (HGO) in the last five years.

Study design: Retrospective case revision.

Material and methods: Revision of cases diagnosed with lymphoproliferative disorders diagnosed in the otorhinolaryngology department of the HGO between 2008 and 2012. A data extraction table of the health records was made with variables defined previously between the authors.

Results: A revision of the electronic health records yielded 21 cases of lymphoma and 3 of plasmacytoma. We found a mean age of 66 years and a proportion of 1.4:1 favouring the female gender. The B cell lymphoproliferative disorder was predominant, being the culprit in 83% of the cases, of which the diffuse large B cell lymphoma was the most frequent. The three primary of locations were: cervical, oropharynx and nasal cavity in 29%, 25% and 17% cases, respectively.

Conclusions: In comparison to existing literature, we obtained similar results concerning variables like age of diagnosis, presentation locations and histology.

Keywords: Lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, plasmacytoma, cancer, head and neck.

INTRODUÇÃO

As doenças linfoproliferativas têm uma apresentação frequente na área da cabeça e pescoço¹. São a terceira neoplasia mais frequente nesta localização (depois do carcinoma pavimento-celular e o adenocarcinoma) e são a neoplasia não epitelial mais frequente da cabeça e pescoço, constituindo 12,4% dos casos totais¹.

As doenças linfoproliferativas podem ser divididas em neoplasias precursoras da linhagem B e T, neoplasias maduras da linhagem B, neoplasias maduras da linhagem T/NK e linfoma de Hodgkin². Os linfomas podem ser classificados em dois tipos, em linfoma de Hodgkin (LH) e não-Hodgkin (LNH), este ultimo de longe o mais frequente¹. O linfomas podem manifestar-se inicialmente nos gânglios linfáticos ou em locais extra-ganglionares¹. O LNH comparativamente ao LH afecta mais frequentemente locais extra-ganglionares e tem uma apresentação no tracto gastrointestinal em metade dos casos e 11 - 33% na cabeça e pescoço¹. As neoplasias dos plasmócitos fazem parte de neoplasias maduras da linhagem B e podem

Joana Vaz de Castro

Assistente Hospitalar de Otorrinolaringologia – Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

Céu Trindade

Assistente Hospitalar de Hematologia – Serviço de Hemato-Oncologia. Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

Carla André

Assistente Hospitalar Graduada de Otorrinolaringologia – Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

Luís Antunes

Diretor do Serviço de Otorrinolaringologia – Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

Correspondência:

Joana Vaz de Castro
Hospital Garcia de Orta.
Avenida Torrado da Silva, 2801-915. Pragal. Almada. Portugal.
+351 212 727 29
joanavazdecastro@gmail.com

Este trabalho foi desprovido de qualquer suporte financeiro ou bolsa.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Artigo recebido a 29 de Março de 2016. Aceite para publicação a 9 de Janeiro de 2018.

apresentar-se como mieloma múltiplo, plasmocitoma solitário do osso, plasmocitoma extraósseo, gamapatia monoclonal de significado indeterminado e doenças de deposição de imunoglobulina monoclonal².

O mieloma múltiplo compreende cerca de 1% de todas as neoplasias malignas e 10-15% das neoplasias hematopoiéticas². Estas doenças manifestam-se com lesões osteolíticas nos ossos com maior atividade hematopoiética (como o crânio, as vértebras, as costelas e pélvis) e como massas tumorais de plasmócitos, designados plasmocitomas². Estes últimos podem ocorrer na ausência de doença generalizada de mieloma múltiplo, no tecido ósseo ou tecidos moles, como plasmocitoma solitário do osso ou plasmocitoma extraósseo, respectivamente². Aproximadamente 80% dos plasmocitomas extraósseos surgem nas vias aerodigestivas superiores, especialmente na orofaringe, nasofaringe, seios perinasais e laringe².

Apesar de se tratarem de doenças hemato-oncológicas, a sintomatologia inicial das doenças linfoproliferativas pode ser do foro otorrinolaringológico, sendo fundamental conhecer a apresentação e características deste grupo de doenças.

Existem estudos prévios que relatam uma variação geográfica mundial da incidência dos subtipos de linfomas^{1,8}.

Este trabalho pretende descrever e sistematizar as características clínicas dos casos de doenças linfoproliferativas diagnosticadas no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Garcia de Orta nos últimos cinco anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Efectuou-se um estudo retrospectivo dos casos com o diagnóstico histológico de neoplasia hemato-oncológica de Janeiro 2008 a Dezembro 2012 do Serviço de Otorrinolaringologia (ORL) do Hospital Garcia de Orta (HGO). A informação foi obtida dos processos clínicos do HGO entre Janeiro e Fevereiro 2013. Os dados dos processos foram recolhidos através do Sistema de Apoio ao Médico (SAM), processo clínico do doente do Serviço de Hematologia e processo clínico arquivado dos óbitos.

Foi criada uma grelha de análise dos processos clínicos, com variáveis definidas por consenso entre os autores. Recolheu-se informação acerca do sexo, idade na altura do diagnóstico, sintomatologia de apresentação, histologia, localização, dimensão do tumor principal, adenopatias, tratamento realizado e co-morbilidades. Foram também recolhidos dados como tempo de evolução da queixa, primeira observação por ORL, primeira observação por hematologia, início e resposta ao tratamento. As variáveis foram descritas em número absoluto, proporção e média e desvio padrão no caso de variáveis contínuas.

Dos critérios de inclusão salienta-se o diagnóstico histológico de doença linfoproliferativa resultante de biópsia (no caso de doença ganglionar, biópsia excisional de um gânglio, no caso de doença extraganglionar, biópsia incisional) realizada pelos médicos otorrinolaringologistas. Os casos que tendo como antecedente doença hemato-oncológica em remissão completa, se apresentassem com nova doença hemato-

oncológica foram considerados novos casos.

Foram excluídos aqueles que já tinham doença hemato-oncológica activa conhecida.

Para a classificação destas neoplasias, foi utilizada a classificação da Organização Mundial de Saúde de tumores dos tecidos hematopoiéticos e linfóides de 2008, que resulta de uma combinação dos dados clínicos conjugados com uma análise histológica completa.

O estadiamento de linfomas foi efectuado de acordo com a classificação de Ann Arbor com a modificação de Cotswald (tabela 1)³. A classificação de Ann Arbor foi desenhada inicialmente para LH, no entanto, verificou-se que podia ser aplicada igualmente para a classificação de LNH. A modificação de Cotswald mantém os 4 estadios iniciais clínicos (I – grupo ganglionar único, II - múltiplos grupos ganglionares de um lado do diafragma, III - múltiplos grupos ganglionares de ambos lados do diafragma e IV - múltiplos locais extraganglionares ou grupos ganglionares) e adiciona informação de significado prognóstica: X – doença volumosa (>10 cm), E – extensão extraganglionar (único ou múltiplo) e A/B – de acordo com a ausência ou presença de sintomas B (perda de peso >10%, febre, sudorese noturna).

Os casos de linfoma foram sistematizados de acordo com a sua localização principal imagiológica tal como feito por Harnsberger⁴ em linfoma ganglionar, linfoma extra-ganglionar linfóide e linfoma extra-ganglionar extra-linfóide e depois em subgrupos no caso de doença acessória.

TABELA 1

Classificação de Ann Arbor com a modificação de Cotswald

Estadio	Área envolvidas
I	Grupo ganglionar único
II	Múltiplos grupos ganglionares de um lado do diafragma
III	Múltiplos grupos ganglionares de ambos lados do diafragma
IV	Múltiplos locais extraganglionares ou grupos ganglionares
X	Doença volumosa (>10 cm),
E	Extensão extraganglionar (único ou múltiplo)
A/B	Ausência ou presença de sintomas B (perda de peso >10%, febre, sudorese noturna)

RESULTADOS

A revisão dos processos clínicos resultou na inclusão de 24 casos no total, 21 casos de linfoma e 3 casos de plasmocitoma (Fig. 1).

Como se observa na tabela 2 e Fig. 2, a média de idades foi de 66 anos, variando entre os 15 e 91 anos. Houve um predomínio do sexo feminino com uma proporção de 1,4:1.

As localizações primárias da doença linfoproliferativa por ordem decrescente foram: cervical (29%), orofaringe (25%)

FIGURA 1
Casos de doença linfoproliferativa

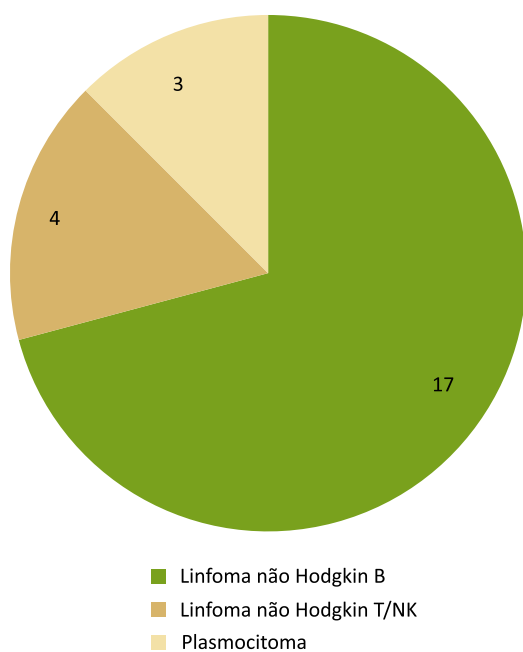


FIGURA 2
Idades dos doentes com doença linfoproliferativa

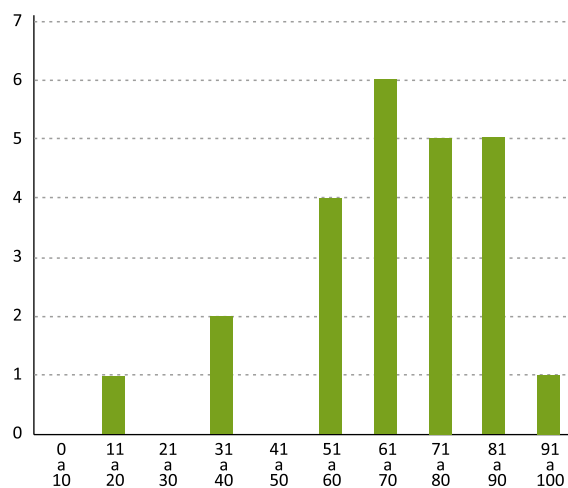


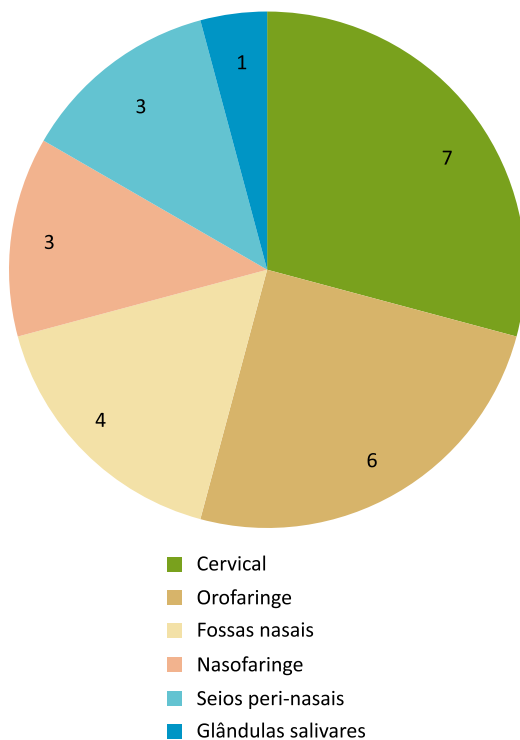
TABELA 2
Características de base da amostra

Variável	n (% or DP)	Min/Max
Idade de aparecimento (anos)	65,8 (18.37)	15/91
Género Feminino	14 (58.3)	
Local		
Cervical	7 (29,1)	
Orofaringe	6 (25,0)	
Fossas nasais	4 (16,7)	
Nasofaringe	3 (12,5)	
Seios peri-nasais	3 (12,5)	
Gandulas salivares	1 (4,2)	
Sintomas		
Massa cervical	14 (58,3)	
Sintomas orofaríngeos	11 (45,8)	
Sintomas nasais	8 (33,3)	
Duração do início dos sintomas até 1ª consulta (meses)	2,9 (3,3)	0,3/12
Duração da 1ª consulta até diagnóstico (dias)*	65 (58)	0/177
0 a 7 dias	4 (17,4)	
8 a 30 dias	6 (26,1)	
Mais de 30 dias	13 (56,5)	
Duração do diagnóstico até à consulta de hematologia (dias) **	9,3 (8,3)	0/28
Duração do diagnóstico até ao início do tratamento (dias) ***	16,6()	0/32
Mortalidade até Dezembro 2012	4 (16,7)	

*1 missing, **5 missing, ***9 missing

e fossas nasais (17%) (Fig. 3). Tendo isto em conta, torna-se fácil entender que os sintomas mais frequentemente relatados foram: massa cervical em 58% dos casos, sintomas orofaríngeos (odinofagia e/ou disfagia) em 46% dos casos e sintomas nasais (epistaxis e/ou obstrução nasal) em 33% dos casos.

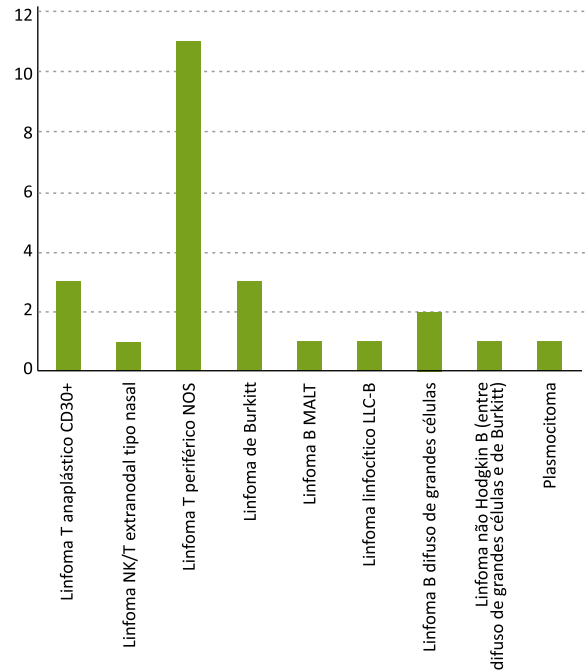
FIGURA 3
Diagnósticos dos doentes com doença linfoproliferativa



O tempo médio de evolução desde o início da queixa até procurar assistência médica foi de 2.9 meses mas com uma grande variabilidade, de 10 dias a 12 meses. O tempo de duração da primeira consulta de ORL até ao diagnóstico definitivo demorou em média 2 meses (65 dias). Observou-se um tempo de resposta rápido desde o diagnóstico até à consulta de hematologia do HGO, com uma média de referência de 9 dias e de 17 dias até ao início do tratamento nos casos tratados no nosso hospital. No entanto, alguns casos não foram tratados na consulta de hematologia do HGO pelo que não temos informação de seguimento ou de tratamento (38%).

Dos 24 doentes com doença linfoproliferativa, verificamos o óbito de quatro, três dos casos com doença da linhagem T/NK. Dos casos revistos, só encontramos doenças linfoproliferativas da linhagem madura e todos os linfomas eram do tipo não-Hodgkin. Como ilustrado na Fig. 4, encontramos um predomínio de linfomas da linhagem célula B, contabilizando 81% (17/21), destes, 57% eram linfomas B difusa de células grandes (12/21), 14% eram linfomas linfocíticas crónicas (3/21) e um caso de linfoma de MALT (mucosa associated lymphoid tissue) e outro de linfoma de Burkitt. Foram diagnosticados

FIGURA 4
Histologia das doenças linfoproliferativas



19% (4/21) de linfomas da linhagem T/NK. Os plasmocitomas constituíram 12.5% das doenças linfoproliferativas (3/24).

Quanto às localizações de LNH por ordem decrescente de frequência: cervical e anel de Waldeyer, ambas com 33% (7/21, 5 casos na orofaringe e 2 na nasofaringe), seguidos da fossa nasal com 19% (4/21), seios peri-nasais com 10% (2/12) por último um caso da parótida com 5%. As localizações do plasmocitoma foram; dois casos na nasofaringe e um no seio esfenoidal.

Na tabela 3 as doenças linfoproliferativas estão estratificadas, em linfoma B, linfoma T e plasmocitomas. Se agruparmos os linfomas B e T/NK o estadio de Ann Arbor, na altura do diagnóstico, mais frequente era o II (39% dos casos). Observou-se que a maioria dos linfomas apresentaram-se sem sintomas B, quer nos linfomas B quer nos linfomas T/NK, em 88% e 67% dos casos, respectivamente.

Dos doentes com doença extra-ganglionar linfóide, cinco dos sete tinham adenopatias cervicais, dos quais quatro com doença bilateral. Na doença extra-ganglionar extra-linfóide, somente dois casos tinham adenopatias cervicais (ambos unilaterais).

O tratamento dos LNH alicerçou-se na quimioterapia em 13 dos 21 casos, mas 4 dos 21 casos realizaram radioterapia. Nove dos 21 casos realizaram cirurgia, a maioria por motivos de diagnóstico com necessidade de excisão de gânglio cervical ou excisão de massa.

TABELA 3

Características das doenças linfoproliferativas

	Linfomas B n=17	Linfomas T n=4	Plasmocitomas n=3
Idade (anos)	69,11	57	59,3
Género Feminino	10 (58,8)	2 (50)	2 (75)
Ann Harbor			
I	3 (20)	0	NA
II	6 (40)	1 (33,3)	NA
III	3 (20)	1 (33,3)	NA
IV	3 (20)	1 (33,3)	NA
Sintomas B			
Ausentes	14 (87,5)	2 (66,7)	3 (100)
Presentes	2 (12,5)	1 (33,3)	0
Ganglionar			
Ganglionar	6 (35,3)	1 (25)	NA
Extra- ganglionar	11 (64,7)	3 (75)	NA
Linfoide	5 (29,4)	2 (50)	NA
Extra-linfoide	6 (35,3)	1 (25)	NA
Adenopatias Cervicais *			
Unilaterais	6	1	1
Bilaterais	5	2	1
Mortalidade Tratamento	1 (5,9)	3 (66,6)	0
Cirurgia	8	1	1
Quimioterapia	10/11	3/4	0
Radioterapia	4	0/3	1

* 3 missing e 5 zeros no B

DISCUSSÃO

Obtivemos 24 casos de doença linfoproliferativa, 21 dos quais LNH. As razões que levaram a nossa amostra de linfomas a ser totalmente constituída por LNH são possivelmente: a frequência da doença, a maior probabilidade destes terem manifestações extra-ganglionares na cabeça e pescoço e a probabilidade menor de sintomas constitucionais. Factores que provavelmente contribuem para o encaminhamento destes casos para a otorrinolaringologia.

A média de idades na altura do diagnóstico foi de 66 anos, semelhante à média de idades descritos por outros autores¹. Apesar da literatura apresentar uma predominância ligeira no sexo masculino, nós encontramos o sexo feminino como sendo o mais frequentemente afectado com uma proporção de 1.4:1^{2,6,7,8}. Em 2008 e 2009 na nossa instituição foram diagnosticados 87 carcinomas pavimento-celulares (CPC), durante esse mesmo tempo foram diagnosticados 9 casos de linfomas, com uma proporção de um caso de linfoma por cada dez de CPC, 1:9.6. Este ratio demonstra que o linfoma, é uma doença a considerar sempre no diagnóstico diferencial de cancro da cabeça e pescoço.

Tal como está descrito na literatura encontramos um

predomínio de linfomas da linhagem célula B (81%) a maioria dos quais eram linfomas B difuso de células grandes (57% no nosso estudo, sendo relatado frequências de 42% a 61%)^{1,5,6,8}. Somente 19% dos casos eram constituídos por linfomas da linhagem T/NK. Iguichi¹ descreve dados semelhante com uma predominância de linfomas B com 78% e linfomas T/NK com 17%.

As três localizações mais frequentes de doença linfoproliferativa foram a região cervical, orofaringe e fossas nasais, resultados semelhantes aos descritos num artigo por Igushi¹ e na literatura³. Estas doenças manifestam-se habitualmente por efeito massa, sendo natural esperar que os três sintomas mais frequentemente relatados sejam massa cervical, sintomas orofaríngeos e nasais.

Os sintomas B só estavam presentes na nossa amostra em 14% dos casos. Chi et al⁵ numa avaliação de linfoma extra-ganglionar da cabeça e pescoço de forma semelhante, relataram que a presença de sintomas B em 16.5% dos casos. Laskar et al⁶ avaliando o LNH do anel de Waldeyer encontrou sintomas B em 18% dos casos.

Na nossa amostra o LNH manifestou-se na sua forma ganglionar, extra-ganglionar linfoide e extra-ganglionar extra-

linfóide de forma homogénea, com 7 casos em cada grupo. No anel de Waldeyer, o local mais frequentemente acometido foi a amígdala palatina com 4 casos e o local extra-linfóide mais afectado foi a fossa nasal (4 casos). Dados discordantes com o que está descrito na literatura, que descreve a doença ganglionar como sendo a mais frequente, seguida pela doença extra-ganglionar do anel de Waldeyer^{5,6,7}. No entanto, estes resultados tem que ter em conta a limitação da metodologia deste estudo, com a natureza retrospectiva e o uso dos casos diagnosticados por ORL, é de esperar que os linfomas com manifestações extra-ganglionares sejam frequentes nesta população, enviesando os resultados. Apoiando este viés, não foram encontrados relatos de proporções tão elevadas de LNH extra-ganglionar na literatura como na nossa revisão (67%). Num estudo da área de ORL em Espanha, relataram 44 casos de doença ganglionar versus 39 de doença extra-ganglionar (47%)⁷.

Observámos que a doença extra-ganglionar linfóide estava muito mais frequentemente associado a adenopatias cervicais comparada com a doença extra-ganglionar extra-linfóide.

No entanto, a reduzida dimensão da amostra, não permite inferências para comparações com estudos com amostras maiores.

O tempo médio de evolução desde o início da queixa até procurar assistência médica foi de cerca de 3 meses, traduzindo possivelmente o carácter agressivo que as doenças linfoproliferativas podem apresentar. Este tempo poderia ser melhorado com campanhas de sensibilização de sintomas de alarme para a população em geral e aos colegas de especialidade, nomeadamente os colegas que prestam apoio ao serviço de urgência, nomeadamente colegas de Medicina Geral e Familiar entre outras especialidades. A média de tempo de duração da primeira consulta de otorrinolaringologia até o diagnóstico definitivo demorou em média 2 meses. Esta demora pode ser explicada em parte pelas seguintes razões: facto que estas doenças apresentam sintomas pouco específicos que não são claros de malignidade; a dificuldade técnica que resulta na necessidade de múltiplas biópsias, e por vezes (em 43% dos casos) marcação de cirurgia no bloco operatório central para biópsia sob anestesia geral para obter um diagnóstico definitivo. Por último, na marcha diagnóstica é sempre necessário realizar exames complementares de diagnóstico, esperar por estes resultados para decidir o próximo passo e por atraso na anatomia patológica, atrasando inevitavelmente o tempo de diagnóstico.

Dos quatro doentes que faleceram, três eram da linhagem T/NK, revelando o carácter mais agressivo e letal deste tipo de linfoma.

Na literatura, encontrámos descritos que os linfomas da cabeça e pescoço mais frequentemente são diagnosticados nos estadios de Ann Arbor iniciais (I e II) comparativamente aos estadios tardios (III- IV), com variações relatadas entre 66% a 80% para os estadios iniciais em Taiwan e Índia^{5,6}. Nós, no entanto, quando agrupados os doentes em estadios iniciais e tardios não encontramos grande diferença significativa, 56% dos casos foram diagnosticados no estadios iniciais. Não

encontramos nenhuma óbvia explicação para estas diferenças. A amostra é reduzida para extrapolar para a nossa população tendências das neoplasias linfoproliferativas da cabeça e pescoço.

Uma das principais limitações das séries de casos está relacionada com a qualidade dos registos clínicos dos casos analisados, com informação resumida, por exemplo, sendo por vezes difícil identificar o tipo ou a duração da queixa inicial. Outra limitação são os casos perdidos, 38% dos doentes não foram tratados na consulta de hematologia do HGO pelo que não temos informação de seguimento ou de tratamento.

Por uma opção metodológica, analisaram-se somente os casos diagnosticados no Serviço de ORL, isso explica a não existência de casos de linfoma tiroideu ou orbitário que pelas suas características são encaminhados e geridos por outras especialidades. Explica também diferenças nas proporções de doença ganglionar/extraganglionar e nas localizações, já referidas anteriormente.

O período temporal em análise permitiu por um lado traçar um retrato do que se passou em termos de doença linfoproliferativa nos últimos cinco anos e é uma forma útil de sistematizar informação recente. Por outro lado, não permite avaliar informação interessante acerca da sobrevida desta doença. Seria desafiante analisar o tema da sobrevida em doentes com linfoproliferativas em estudos futuros.

CONCLUSÕES

Comparando os nossos resultados com a literatura existente, obtivemos resultados semelhantes aos descritos em termos de idade de apresentação, localização de apresentação e histologia. A média de idades na altura do diagnóstico de doença linfoproliferativa foi de 66 anos. As três localizações mais frequentes foram a região cervical, orofaringe e fossas nasais, pelo que seria importante sensibilizar a população e os colegas de Medicina Geral e Familiar a pedir referência por ORL na presença de alterações destas áreas.

A doenças linfoproliferativas eram predominantemente constituídas por linfomas da linhagem célula B (81%) a maioria dos quais eram linfomas B difuso de células grandes. Ao contrario do que está descrito na literatura, encontramos uma proporção elevada de LNH extra-ganglionar (67%), dados que refletem a especificidade da área otorrinolaringológica. Este estudo sistematiza a casuística de doenças linfoproliferativas em otorrinolaringologia dos últimos 5 anos.

Protecção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Referências bibliográficas:

1. Iguchi H, Wada T, Matsushit N, Oishi M. et al. Anatomic distribution of hematolymphoid malignancies in the head and neck: 7 years of experience with 122 patients in a single institution. *Acta Oto-Laryngologica*, 2012; 132: 1224–1231.
2. 4th Edition of the World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, International Agency for Research on Cancer. Lyon 2008.
3. Zapater E, Bagan JV, Carbonell F; Basterra J. Malignant lymphoma of the head and neck. *Oral Diseases* (2010) 16, 119-128.
4. Harnsberger, HR; Bragg, DG; Osborn, AG; Smoker, WRK, Dillon, WP; Davis, RK, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma of the Head and Neck: CT Evaluation of Nodal and Extranodal Sites. *AJR* 149:785-791, October 1987.
5. Chi H, Lee K, Chiang F, Tai C. Head and neck extranodal lymphoma in a single institute: A 17-year retrospective analysis. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* (2012) 28, 435 - 441.
6. Laskar S, Mohindra P, Gupta S, Shet T, et al. Non-Hodgkin lymphoma of the Waldeyer's ring: clinicopathologic and therapeutic issues. *Leukemia & Lymphoma*, December 2008; 49(12): 2263–2271.
7. Caletrío A, González G, Herrera A, Perez P, et al. Non Hodgkin's lymphoma in the ENT field. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005; 56: 215-218 .
8. Morton L, Wang S, Devesa S, Hartge P, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States 1992-2001. *Blood*. 2006;107:265-276)